

28.7.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月 7日

REC'D 19 AUG 2004

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-192701
[ST. 10/C]: [JP2003-192701]

PCT

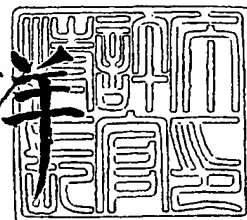
出 願 人
Applicant(s): 日本油脂株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願

【整理番号】 17115006

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C08L101/16

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府吹田市山手町 3 - 3 - 3 5

 【氏名】 大内 辰郎

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2 - 1 5 - 5

 【氏名】 田中 信治

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市森の里 6 1 - 4

 【氏名】 加藤 賢二

【特許出願人】

 【識別番号】 000004341

 【氏名又は名称】 日本油脂株式会社

 【代表者】 中嶋 洋平

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 002370

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

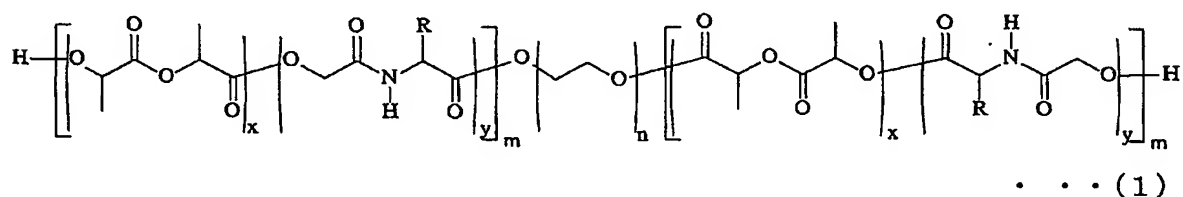
【発明の名称】 三元ブロック共重合体及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体であって、セグメント B がポリエチレングリコールから構成され、セグメント A¹ 及びセグメント A² (ただし、セグメント A¹ 及びセグメント A² は、同一又は異なることがある。) がデプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドの共重合体から構成された数平均分子量が 8,000～500,000 の三元ブロック共重合体。

【請求項 2】 (A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体が下記式 (1) で表される請求項 1 記載の三元ブロック共重合体。

【化 1】



(但し、式中、R は水素原子、CH₃—、CH₃CH₂—、(CH₃)₂CH—、(CH₃)₂CHCH₂—、CH₃CH₂CH(CH₃)—、C₆H₅CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)NH(CH₂)₄—、C₆H₅CH₂OCH₂—、または C₆H₅CH₂OC(CH₃)₃H—で表される基を含む有機基を示す。x、y は、A¹ および A² セグメント中のくり返し単位における各構成単位のくり返し数を示し、x は 0 以上の数であり、y は 1 以上の数であって、且つ x および y は、0.05 ≤ y / (x + y) ≤ 1 で表される式を満足する整数である。m、n は各構成単位のくり返し数を示し、m は、正の整数を表し、n は 100～1,200 の整数を表す。[] 内は、ランダムもしくはブロック状の結合を示す。)

【請求項 3】 重合度 100～1,200 のポリエチレングリコールの両方の水酸基末端に、デプシペプチドとラクチドとを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることを特徴とした請求項 1 又は 2 に記載された三元ブロッ

ク共重合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ポリエチレングリコールから構成される親水セグメント（B）及び、デプシペプチド単独重合体またはラクチドとデプシペプチドとの共重合体から構成される疎水セグメント（A¹及びA²）からなる（A¹-B-A²）型三元ブロック共重合体に関する。さらに、本発明は、前述の三元ブロック共重合体の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

脂肪族ポリエステル類は、自然環境中に放置された場合、気象環境や生物学的環境などによって漸次分解され、その分解物が無害であることなどから、環境保護の見地から近年多くの注目を集めている。医療分野でも、脂肪族ポリエステルは生体吸収性の材料として数多くの研究がなされてきた。代表的な脂肪族ポリエステルとして、ポリラクチドが知られる。

【0003】

ポリラクチドは、融点が173℃と高く機械的強度が優れている反面、結晶性が良いことから剛直な物性を示し（314 Kpsi）柔軟性に欠け、吸水性も認められないため主に骨などの医用接合材スクリューやプレートなど用途が極めて限定されていた。そこで、これらの問題の解決として、脂肪族ポリエステルと柔軟性を有するポリアルキレングリコールとのブロック共重合体については非特許文献1、非特許文献2、非特許文献3、非特許文献4、非特許文献5など極めて多くの研究がなされてきたが、ポリラクチドにポリデプシペプチドをランダム共重合させることについては検討がなされていなかった。

【0004】

これらの研究において得られる、ポリエチレングリコール（以下、PEGと略することもある）とポリラクチドのブロック共重合体を用いても、臨床的使用に耐えうる生体内吸収性材料は得られていなかった。十分な柔軟性と吸水性を得る

ためにはポリラクチドの重合度を下げる必要があり、その場合機械的強度は維持できず用途が著しく限定される。ポリラクチドの重合度を上げると、共重合体の生体内吸収性は低下し、柔軟性と吸水性も期待できなくなり、生体内吸収性材料としての機能を十分に発揮できなくなる。

【0005】

特許文献1では親水性の高分子であるPEGなどのポリアルキレンエーテルとの共重合に分子量2000以上のPEGを第三成分として加えることが開示されているが、柔軟剤とのブレンドでありアミノ酸との共重合については開示されていない。特許文献2ではPEGと脂肪族ポリエステルポリカプロラクトンの(A-B-A)型三元ブロック共重合体が生体内で分解可能で、注射可能な薬物運搬用ポリマーとして開示されているが、水中で分散する溶液であり機械的な強度はそもそも期待できない。また、疎水性セグメントとしてポリラクチドやポリグルタミン酸、およびポリアスパラギン酸との共重合体については開示がなされていない。

【0006】

また、特許文献3に、アミド結合を有するポリ乳酸ブロック共重合体が開示されているが、その分子構造から著しい吸水性は期待できず、そのため生体内材料としての柔軟性も期待できない。

【0007】

デプシペプチドとラクチドとの共重合については非特許文献6、非特許文献7などで報告されている。しかし、これらは、ラクチドに官能基を導入することが目的であり、吸水性や柔軟性についてそれ自体に満足できる効果は期待できない。また、ラクチド及びデプシペプチドの共重合体とPEGとの三元ブロック共重合体、またはPEGとデプシペプチドの(A-B-A)型ブロック共重合体については全く知られていなかった。

【0008】

【特許文献1】

特開平08-199052号公報(第2頁)

【特許文献2】

特開平 08-176016 号公報 (第 2 頁)

【特許文献 3】

特開平 11-302374 号公報 (第 2 頁)

【非特許文献 1】

Y. Kimura, et.al., Polymer 30, p 1342 (1989)

【非特許文献 2】

X.M. Deng, et. al. J. Polym. Sci. Polym. Lett., 28, p 411(1990)

【非特許文献 3】

K. J. Zhu, et. al., J. Appl. Polym. Sci., 39, p 1 (1990)

【非特許文献 4】

H. R. Kricheldorf, et. al., Makromol. Chem., 194, p 463, (1993)

【非特許文献 5】

S. M. Li, et. al., Macromolecules, 29, p 57(1996)

【非特許文献 6】

T.Ouchi, et.al. J. Polym. part A: Polym. Chem., 35, p 377-383 (1997)

【非特許文献 7】

G. John, et.al. J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem., 35, p 1901-1907 (1997)

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

以上、前記の開示された技術の、脂肪族ポリエステル類を材料とするとき、柔軟性、吸水性に課題があった。また、新規な三元ブロック共重合体として、医療等の分野で、特定分子量を有する親水性のポリエチレングリコールの両末端に、疎水性のポリラクチド及びポリデプシペプチドの共重合体を備えた三元ブロック共重合体が望まれていた。

即ち、本発明の目的は、医療等の分野でより充分な物性を保持しながら、多目的に用いられる、新規な三元ブロック共重合体を提供することにある。

さらに本発明の別の目的は、前記三元ブロック共重合体の製造方法を提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、特定分子量を有する親水性のポリエチレングリコールの両末端に、疎水性のデプシペプチド単体重合体またはラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体を結合した三元ブロック共重合体が、吸水性等の良好な特性を有することの知見に基づいて、本発明を完成した。

すなわち、本発明は次の〔1〕～〔3〕である。

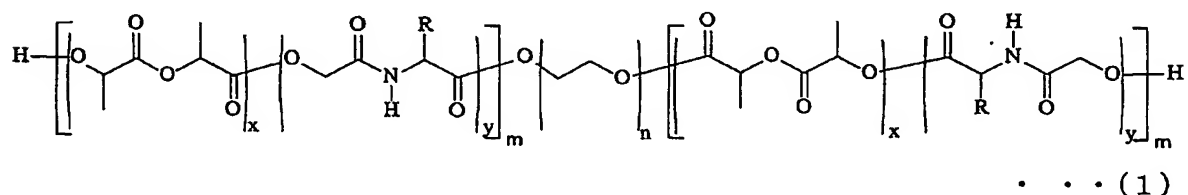
【0011】

〔1〕 (A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体であって、セグメントBがポリエチレングリコールから構成され、セグメントA¹及びセグメントA²（ただし、セグメントA¹及びセグメントA²は、同一又は異なることがある。）がデプシペプチドの単体重合体または、ラクチド及びデプシペプチドの共重合体から構成された数平均分子量が8,000～500,000の三元ブロック共重合体。

〔2〕 (A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体が下記式（1）で表される前記〔1〕項に記載の三元ブロック共重合体。

【0012】

【化2】



【0013】

（但し、式中、Rは水素原子、CH₃—、CH₃CH₂—、(CH₃)₂CH—、(CH₃)₂CHCH₂—、CH₃CH₂CH(CH₃)—、C₆H₅CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂CH₂—、C₆H₅CH₂O (C=O)NH(CH₂)₄—、C₆H₅CH₂OCH₂—、またはC₆H₅CH₂OC(CH₃)₃H—で表される基を含む有機基を示す。x、yは、セグメントA¹およびA²中のくり返し単位における各構成単位のくり返し数を示し、xは0以上の数であ

り、 y は 1 以上の数であって、且つ x および y は、 $0.05 \leq y / (x + y) \leq 1$ で表される関係式を満足する整数である。 m 、 n は各構成単位のくり返し数を示し、 m は、正の整数を表し、 n は 100～1,200 の整数を表す。[] 内は、ランダムもしくはブロック状の結合を示す。)

[3] 重合度 100～1,200 のポリエチレングリコールの両方の水酸基末端に、デプシペプチドとラクチドとを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることを特徴とした前記 [1] 又は [2] 項に記載の三元ブロック共重合体の製造方法。

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明のブロック共重合体は、 (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体であって、セグメント B がポリエチレングリコールから構成され、セグメント A^1 及びセグメント A^2 がデプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体から構成される三元ブロック共重合体である。ここで、セグメント A^1 及びセグメント A^2 は組成、分子量等が同一であっても異なっても構わない。

ポリエチレングリコールとしては、市販のものを用いることができるが、好ましくは数平均分子量 8,000～40,000 であり、両末端に水酸基を備えるジオールタイプのものを用いることができる。

【0015】

ラクチドは、 α -ヒドロキシ酸を 2 分子脱水して生じる分子内環状ジエステル化合物であり、例えば、乳酸の分子内環状ジエステルである D-ラクチド、L-ラクチド、D, L-ラクチド、グリコール酸の分子内環状ジエステルであるグリコリドが挙げられる。これらを、単独または複数組み合わせることで最適な諸特性を得ることができる。ラクチドとして、最も好ましくは入手性などの点から L-ラクチドを用いることが好ましい。

【0016】

デプシペプチドは、アミノ酸と α -ヒドロキシ酸が分子内環状自己エステルを形成している化合物である。デプシペプチドは、例えば、大内らの方法 (Synthe

sis and Enzymatic Hydrolysis of Polydepsipeptides with Functionalized Pendant Groups Macromol. Chem. Phys., 197, 1823-1833(1996).) により合成することができる。

【0017】

デプシペプチドとして、例えば、グルコール酸とRが水素原子、 CH_3- 、 H_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ のいずれかであるアミノ酸($\text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$)とのシクロ(グリコール酸-アミノ酸)との環状エステルを挙げることができる。

なかでも、シクロ(グリコール酸-L-アラニン、 $\text{R}=\text{CH}_3-$)、シクロ(グリコール酸グリシン、 $\text{R}=\text{H}$)、シクロ(グリコール酸-L-ロイシン、 $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、シクロ(グリコール酸-L-イソロイシン、 $\text{R}=\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、シクロ(グリコール酸-L-バリン、 $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、シクロ(グリコール酸-L-フェニルアラニン、 $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$)、シクロ(グリコール酸-L-アスパラギン酸ベンジルエステル、 $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$)、シクロ(グリコール酸-L-グルタミン酸ベンジルエステル、 $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、シクロ(グリコール酸-L-リジンベンジルオキシカルボニルエステル、 $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$)が合成の点で入手しやすいので好ましい。

【0018】

本発明の三元ブロック共重合体は、例えば、後述の方法でセグメントBとなるPEGの両末端の水酸基に、セグメントA¹及びA²の構成単位となるデプシペプチド、ラクチドを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることにより合成することができる。

【0019】

本発明の三元ブロック共重合体の分子量は、原料とするポリエチレングリコールの分子量、ラクチド及びデプシペプチドの反応仕込み量、触媒の種類や反応時

間などにより容易に設計することができるが、数平均分子量で 8,000~50,000 である。三元ブロック共重合体の数平均分子量が 8,000 未満では医療分野で期待すべき特性が発現しにくく、500,000 を超えると共重合体が高粘度となり製造時の取り扱いが困難となる。更には、三元ブロック共重合体の数平均分子量は 12,000~30,000 がより好ましい。

さらに、本発明の三元ブロック共重合体は、前記式 (1) で表される (A¹-B-A²) 型三元ブロック共重合体であることが、柔軟性、吸水性等の十分な諸特性を発揮できるという観点で好ましく、セグメント B のポリエチレングリコールの重合度 n は 100~1,200 が好ましい。

【0020】

セグメント A¹ 及び A² は、ラクチドとして D-ラクチド、L-ラクチド、及び D, L-ラクチドから選択される 1 種または 2 種以上と、デプシペプチドとしてグリコール酸と R が水素原子、CH₃-、CH₃CH₂-、(CH₃)₂OCH-、(CH₃)₂CHCH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-、C₆H₅CH₂-、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂-、C₆H₅CH₂O (C=O)CH₂CH₂-、C₆H₅CH₂O (C=O)NH (CH₂)₄-、C₆H₅CH₂OCH₂-、C₆H₅CH₂OC (CH₃)H- であるアミノ酸 (R-CH (NH₂)COOH) との環状エステルから選択される 1 種または 2 種以上との共重合体、または前述のデプシペプチドの単独重合体であることが好ましい。

【0021】

式 (1) 中、x、y は、セグメント A¹ および A² 中の繰り返し単位における各構成単位のくり返し数を示し、セグメント A¹ 及び A² 中の繰り返し単位の重合度 m は、1 以上の数であり、繰り返し単位中のラクチドの数 x は、0 以上の数であり、デプシペプチドの数 y は、1 以上の数であって、かつ繰り返し単位におけるデプシペプチドの構成単位のモル分率 $z = y / (x + y)$ は、 $z = 0.05 \sim 1$ の数であることが好ましい。

また、前記式 (1) 中、m、n は各構成単位のくり返し数を示し、m は、正の整数を表し、n は 100~1,200 の整数を表すが、m、n、x、y の範囲は、より好ましくは、 $a = mx + my$ の関係式で、 $a = 5 \sim 80$ の範囲になるよう

な数であり、且つ n は、200～1, 100の範囲である。このとき前記モル分率 z は、0.1～1の範囲の数であるのがよい。前記式(1)中、[]内は、ランダムもしくはブロック状の結合を示し、好ましくは製造の容易さの点から、ランダム状の結合である。

【0022】

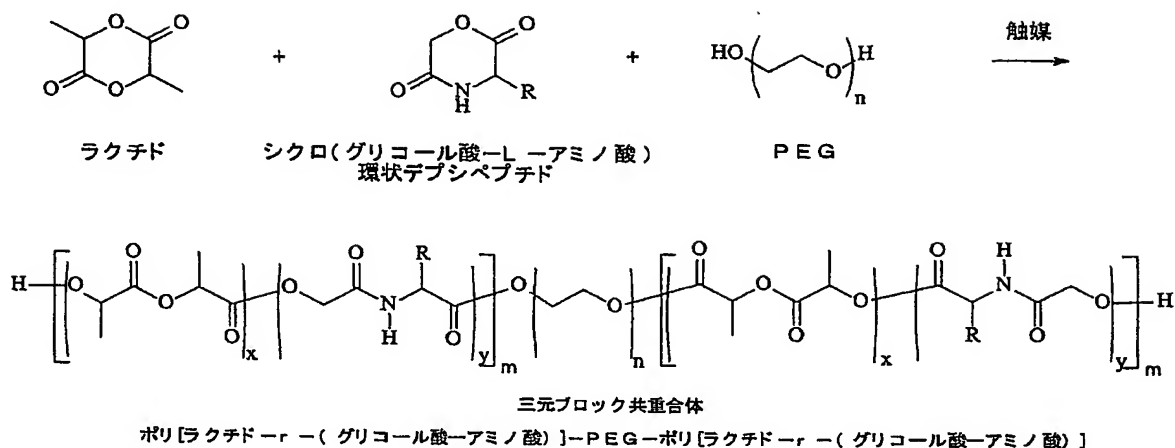
式中 R は、デプシペプチドのアミノ酸に由来する基であり、目的に応じて適宜選択できる。ここではまず R は、水素原子、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、または $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ で表される基を含む有機基を示すが、例えばセグメント A^1 及び A^2 中のラクチドの結晶性を低下させる目的からは CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ で表される基を含む有機基を選択することがより好ましい。さらに、結晶性をより低下させるためには立体的な効果から $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$ で表される有機基を選択することがより好ましい。反応性の官能基を導入する目的からは、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_4-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)\text{H}-$ で表される有機基を選択することが好ましい。

【0023】

本発明の三元ブロック共重合体の製造方法としては、公知の合成方法を適宜組み合わせて行うことができるが、例えば下記式(2)のスキームに従って、セグメント B となる重合度 100～1, 200のPEGの両末端の水酸基に、セグメント A^1 及び A^2 の構成単位となるデプシペプチド、ラクチドを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることにより合成することができる。

【0024】

【化 3】



・・・(2)

ポリ[ラクチド-r-(グリコール酸-L-アミノ酸)]-PEG-ポリ[ラクチド-r-(グリコール酸-L-アミノ酸)]の三元ブロック共重合体の合成

【0025】

この際、セグメントA¹およびA²における繰り返し単位中のデプシペプチド単位とラクチド単位の割合は、開環重合時におけるデプシペプチドとラクチドの仕込み比率により調整することができる。

本発明の三元ブロック共重合体を製造する際に用いる、開環重合用金属系触媒としては、特に限定されないが、一般に環状エステル類の開環重合用金属系触媒として用いられるもの、例えばスズ、亜鉛、鉛、チタン、ビスマス、ジルコニウム、ゲルマニウム、アンチモン、アルミニウムなどの金属及び、その誘導体例えば2-エチルヘキサン酸スズを用いることができ、更には、それらの中でも、分子量制御など点から、スズ化合物が最も好ましく用いられる。

【0026】

本発明の三元ブロック共重合体の製造方法において、PEGの両末端の水酸基に、デプシペプチド、ラクチドを、開環重合させる際の反応温度は、90～180℃が好ましく、更には100～160℃がより好ましい。また、反応時間は1～50時間が好ましく、更には4～36時間がより好ましい。

【0027】

本発明の三元ブロック共重合体の製造方法を行うに際して、PEG、デプシペプチド、ラクチド、開環重合用金属系触媒は、同一系内において、例えば既知の

反応容器内に適当量混在させ、所定の反応温度とすることにより、無溶媒で反応させることができるが、PEG、デプシペプチド、ラクチド、開環重合用金属系触媒の好ましい仕込み量は、例えば数平均分子量が8,000～500,000である三元ブロック共重合体を製造する為には、PEG 1gに対してデプシペプチド2mg～20g、ラクチド0～25g、開環重合用金属系触媒0.5mg～5mgであり、特に数平均分子量が12,000～30,000である三元ブロック共重合体を製造する為には、PEG 1gに対して、デプシペプチド40mg～10g、ラクチド0～10g、開環重合用金属系触媒1～3mgとするのがよい。

【0028】

本発明の三元ブロック共重合体の製造方法により得られた三元ブロック共重合体は、好ましくは再結晶などの方法により精製して用いることができ、使用用途により、シート状、繊維状、フィルム状等の好ましい形状に加工して用いることができ、例えば吸水性材料などに加工して用いることができる。

【0029】

【実施例】

以下、実施例に基づき本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されない。例中の分析方法及び条件などを以下に示す。

<¹H-NMR測定法>

機種：日本電子（株）社製、JNM EX-270（JEOL）

溶媒：CDCl₃、測定温度：25℃、内部標準：CHCl₃

<GPCによる分子量測定>

GPCの機種；東ソー（株）製、機種：システムSC-8020

カラム：TSK gel G3000Hhr-G4000Hhr

溶離液：DMF

流速：0.8ml/min

検出：RI、標準物質：PEG

【0030】

実施例1

乾燥不活性ガス雰囲気下、両末端に水酸基を有するあらかじめ凍結乾燥した数平均分子量 11,000 の PEG 1 g、L-ラクチド 0.580 g と、デプシペプチドとして環状のグリコール酸-ロイシン（以下、cyclo[glycolate-leucine] と略することがある）0.076 g を重合管に入れ、少量の THF に溶解した 2-エチルヘキサン酸スズ (II) 1.8 mg を加えた。脱気・不活性ガス置換・脱気を 3 回繰り返した。THF を完全に除去後、150℃油浴中で 2 分、115℃油浴中で 24 時間反応を行った。反応物をクロロホルムに溶解後、氷冷したジエチルエーテルに滴下し、白色の固形物を沈析させた。固形分を吸引ろ過後、クロロホルムに溶解し、ジエチルエーテルから晶析操作を繰り返した。減圧乾燥後にポリ[ラクチド-*r*-(グリコール酸-アミノ酸)]-PEG-ポリ[ラクチド-*r*-(グリコール酸-アミノ酸)]（以下、poly[LA-*r*-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-*r*-(GA-AA)] と略することがある。また、-*r*- は、ランダムに重合していることを示す記号である。）構造の (A¹-B-A²) 型三元ブロック共重合体を得た。

【0031】

得られた共重合体の ¹H-NMR ならびに GPC を測定した。図 1 に ¹H-NMR の測定結果及び図 2 に GPC の分析結果をそれぞれ示す。¹H-NMR の測定結果より、 δ (ppm) = 0.96 (d, CH₃CHCH₃), 1.58 (d, CHCH₃), 1.67 (m, CH₂CH), 1.75 (m, CHCH₂), 3.66 (s, -OCH₂CH₂O-), 4.29 (t, -OCH₂CH₂OCO-), 4.35 (m, CH(CH₃)OH), 4.6 (m, CHNH), 4.71 (m, -OCH₂CO-), 5.15 (q, CHCH₃) が帰属され、ポリラクチドのメチン基プロトン (5.15 ppm) とデプシペプチドのメチル基プロトン (0.98 ppm) の積分比からデプシペプチドの導入率 *z* (%) が算出され、ポリラクチドのメチン基プロトン (5.15 ppm) と末端メチン基のプロトン (4.35 ppm) の積分比から、ラクチドと PEG のモル比が算出され、さらに上記デプシペプチド導入率からデプシペプチドとラクチドのモル比が算出されることから、PEG に対する A¹ および A² セグメント中のモノマーの算出平均重合度を求めた。

算出された重合度を表 1 に示す。三元ブロック共重合体の数平均分子量を測定した。結果を表 1 に示す。また、GPC の測定より、分子量分散比 M_w/M_n を

求め、表1にあわせて記した。尚、表1中のA¹およびA²セグメントの平均重合度(m)は、便宜的にA¹=A²として示した。即ち、表1中のA¹、A²の平均重合度とは、 $m = (A^1 \text{の平均重合度} + A^2 \text{の平均重合度}) / 2$ として得られる数である。

【0032】

【表1】

表1

	A ¹ ,A ² 平均重合度	B:PEG		R	モル分率 z ^{*)}	共重合体 数平均分子量 Mn×10 ⁻⁴	分散比 Mw/Mn
		重合度 n	Mn×10 ⁻⁴				
実施例1	21.7	250	1.1	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	9.0	1.63	1.28
実施例2	17.5	454	2.0	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	6.9	2.37	1.13
実施例3	15.1	250	1.1	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	9.6	1.45	1.32
実施例4	10.8	454	2.0	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	10.0	2.37	1.13
参考例1	27.1	250	2.0	-	0	1.78	1.24

モル分率 z^{*)} はデブシペプチド単位のセグメントA¹、A²におけるモル分率 { $z = y/(x+y)$ } を表す。

【0033】

以上より、比較的単分散な (A¹-B-A²) 型三元ブロック共重合体が製造されていることが確認された (尚、原料に用いたPEG末端のメチレン(CH₂CH₂OH)の¹H-NMRのシグナルは、本来3.7ppm付近にマイナーピークとして現れるが、得られた共重合体の測定では、このピークは検出されず、かわりにエステル結合の新たなピークが4.3ppm付近に検出された。また、GPCの結果において、原料に用いたPEGのピークが消失し、単峰性のピークの高分子側へのシフトが観測された。これらのことから、三元ブロック共重合体を得られたことが最終的に確認された。) 。

【0034】

実施例2

数平均分子量20,000のPEGを1g、L-ラクチドを0.285gとデブシペプチドcyclo[glycolate-L-leucine]を0.037g用いた以外は、実施例1と同様にしてpoly[LA-r-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-r-(GA-AA)]構造

の (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の 1H -NMRならびにGPCの測定値から算出されたセグメント A^1 及びセグメント A^2 の平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表1に合わせて示した。

【0035】

実施例3

L-ラクチドを0.435gとデプシペプチドcyclo[glycolate-L-leucine]を0.057g用いた以外は実施例1と同様にしてpoly[LA-r-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-r-(GA-AA)]構造の (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の 1H -NMRならびにGPCの測定値から算出されたセグメント A^1 及びセグメント A^2 の平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表1に合わせて示した。

【0036】

実施例4

L-ラクチドを0.212gとデプシペプチドcyclo[glycolate-L-leucine]を0.028g用いた以外は実施例2と同様にしてpoly[LA-r-(GA-AA)]-PEG-poly[LA-r-(GA-AA)]構造の (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の 1H -NMRならびにGPCの測定値から算出されたセグメント A^1 及びセグメント A^2 の平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表1に合わせて示した。

【0037】

参考例1

L-ラクチドを0.805g用い、デプシペプチドを用いなかった以外は実施例1と同様にしてポリラクチド-PEG-ポリラクチド構造の (A^1-B-A^2) 型三元ブロック共重合体を得た。得られた共重合体の 1H -NMRならびにGPCの測定値から算出されたセグメント A^1 及びセグメント A^2 の平均重合度及び三元ブロック共重合体の数平均分子量、分子量分散比を表1に合わせて示した。

【0038】

実施例5

実施例 1 で製造した三元ブロック共重合体について、クロロホルムに溶解して 4 重量%溶液を調製し、直径 50 cm のテフロン（登録商標）製シャーレに注ぎ、25℃で一夜乾燥させてフィルムを作成した。柔軟性を触診にて確認後、超純水に浸漬し、経時的にフィルムを秤量し、吸水性を測定した。その結果から元の重量に対する浸漬後の重量を算出し、含水量として図 3 に示した。

本発明の三元共重合体は、手で曲げてみたところ柔軟性も良好で、図 3 から明らかなように、吸水速度、吸水量ともに良好であった。

【0039】

参考例 2

参考例 1 で製造した三元ブロック共重合体を、実施例 5 と同様にしてフィルムを作成し、含水量を求め、図 3 にあわせて示した。

【0040】

【発明の効果】

以上の結果から、本発明の新規な三元ブロック共重合体は、吸水性や柔軟性に優れていた。

また、製造方法上、従来技術でのポリ乳酸セグメントへ、生体適合的なユニットであるアミノ酸単位の導入が容易であり、ポリ乳酸の結晶化を制御でき、しかも反応性の官能基を導入することも可能であることが予測される。したがって、広範な用途が期待でき、特に医療分野での問題解決に寄与することが甚大である。

即ち、本発明のポリエチレングリコールの両末端にラクチド単独重合体またはラクチドとデプシペプチドの共重合体、各セグメントの種類や分子量、導入率を変化させることが容易で、構造に応じて広範な用途が期待でき、例えば医療分野などでの使用に好適であると思われた。

【図面の簡単な説明】

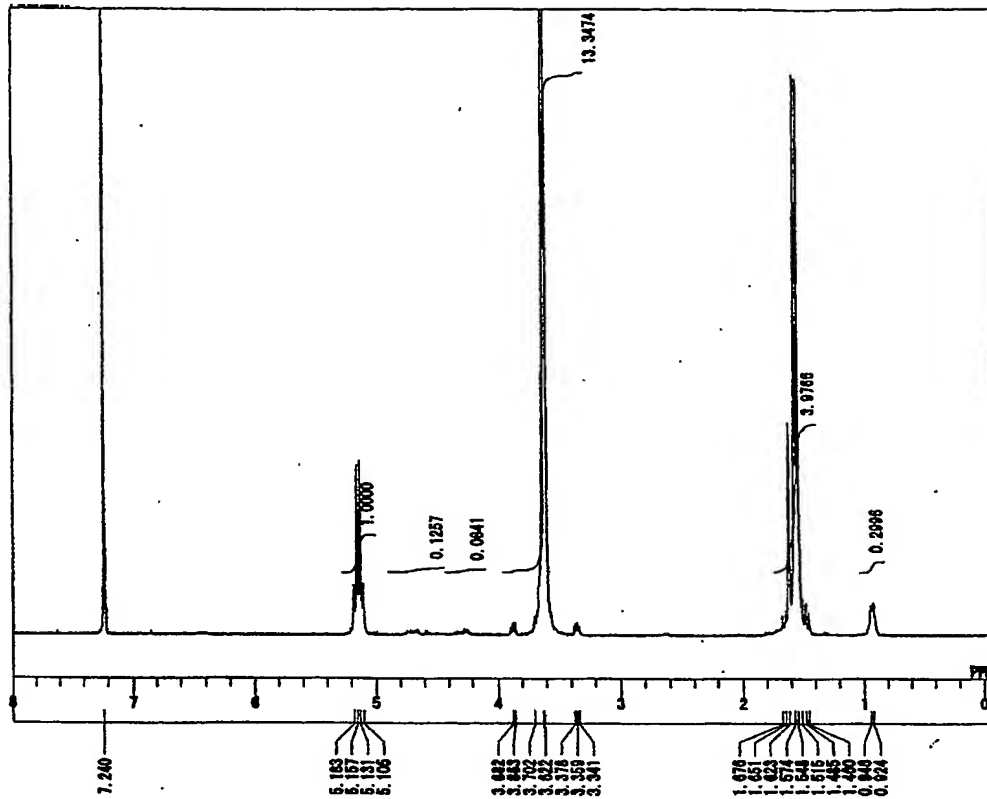
【図 1】 図 1 は、実施例 1 において合成した三元ブロック共重合体の¹H-NMR スペクトラムを示す図である。

【図 2】 図 2 は、実施例 1 において合成した三元ブロック共重合体の GPC スペクトラムを示す図である。

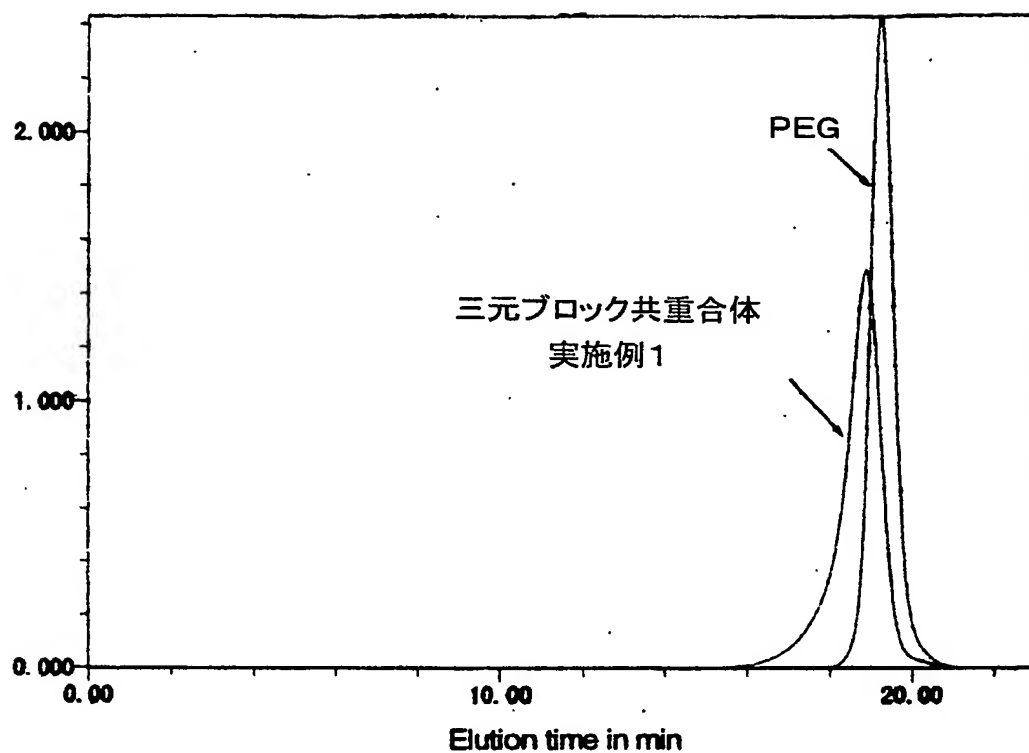
【図 3】 図 3 は、実施例 5 と参考例 2 において調製した三元ブロック共重合体のフィルムの含水率を経時的に示す図である。

【書類名】 図面

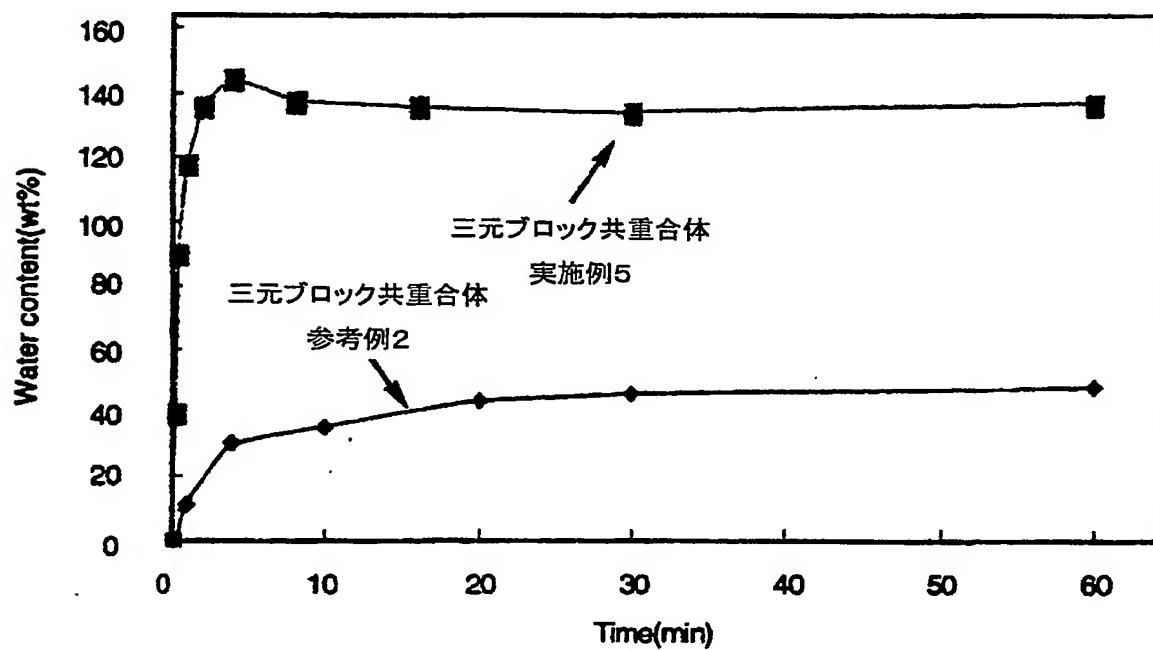
【図 1】



【図2】



【図3】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

柔軟性、吸水性に優れる新規共重合体を提供する。さらに、前記新規共重合体の製造方法を提供する。

【解決手段】

(A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体であって、セグメント B がポリエチレングリコールから構成され、セグメント A¹ 及びセグメント A² (ただし、セグメント A¹ 及びセグメント A² は、同一又は異なることがある。) がデプシペプチドの単独重合体または、ラクチド及びデプシペプチドのランダム共重合体から構成された数平均分子量が 8, 0 0 0 ~ 5 0 0, 0 0 0 の三元ブロック共重合体であって、重合度 1 0 0 ~ 1, 2 0 0 のポリエチレングリコールの両方の水酸基末端に、デプシペプチドとラクチドとを、開環重合用金属系触媒存在下に無溶媒で開環重合させることを特徴とした前記 (A¹—B—A²) 型三元ブロック共重合体。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-192701
受付番号	50301123865
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0095
作成日	平成15年 7月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月 7日

特願 2 0 0 3 - 1 9 2 7 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 3 4 1]

1. 変更年月日

1 9 9 4 年 1 1 月 9 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都渋谷区恵比寿四丁目 2 0 番 3 号

氏 名

日本油脂株式会社